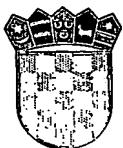


106534261  
Rec'd OCT/PCT 05 MAY 2005  
2 APR 2004 (22-04-2004)



REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

RECD 05 MAY 2004

WIPO

PCT

H R 03/57

## SVJEDODŽBA O PRAVU PRVENSTVA PRIORITY CERTIFICATE

Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo podnesena je prijava patenta s podacima kako slijedi:  
*The State Intellectual Property Office received the patent application containing the following indications:*

(71) Ime(na) podnositelja prijave ili tvrtka i sjedište: / Name(s) of applicants:

Pilva d.d.  
Ulica grada Vukovara 49  
10000 Zagreb, HR

(22) Datum podnošenja prijave patenta: / Date(s) of filing of the application(s): 11.11.2002.

(21) Broj prijave patenta: / Number(s) assigned to the application: P20020886A

(54) Naziv izuma: / Title of the invention:

SUPSTITUIRANI 9a-N-[N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- $\gamma$ -AMINOPROPIL] I  
9a-N-[N'-( $\beta$ -CIJANOETIL)-N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- $\gamma$ -AMINOPROPIL]  
DERIVATI 9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-  
DESOZAMINIL-9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITRONOLIDA A

Ovime se potvrđuje da su navedeni podaci kao i prilog istovjetni s izvornikom.  
*This is to certify that the enclosed data are identical to the original.*



Poprzednik ravnatelja:  
Ivan Šugja, dipl. ing.

U Zagrebu 22.04.2004.  
Klasa: 10-08/00057  
Ur. br.: 3/4-04-022

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REPUBLIC OF CROATIA  
STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

Ulica grada Vukovara 78, HR-10000 Zagreb, Hrvatska/Croatia; Tel.: (+385 1) 6106-100 (Ravnatelj/Director)  
6106-111, 6106-105 (Osoblje/Staff); Fax: (+385 1) 6112-017; E-pošta/E-

SUPSTITUIRANI 9a-N-[N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- $\gamma$ -AMINOPROPIL] I 9a-N-[N'-( $\beta$ -CIJANOETIL)-N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- $\gamma$ -AMINOPROPIL] DERIVATI 9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-DESOZAMINIL-9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITRONOLIDA A

5

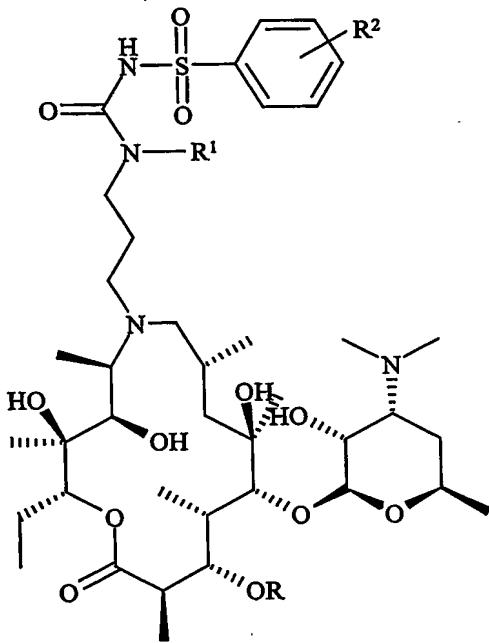
## OPIS IZUMA

### Oblast tehnike u koju izum spada

10 Int. Cl. C 07 H 17/08, A 61 K 31/71

### Tehnički problem

15 Izum se odnosi na 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] derive 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-homoeritronolida A opće formule 1,



1

20 gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H ili  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje H ili Cl, F i CH<sub>3</sub> skupine, na njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, na postupak za njihovo dobivanje, na postupak za pripravu farmaceutskih kompozicija, kao i upotrebu dobivenih kompozicija za sterilizaciju soba i medicinske opreme i kao antibakterijsko sredstvo za zaštitu zidova i drvenine.

### Stanje tehnike

Eritromicin A je makrolidni antibiotik čiju strukturu karakterizira 14-člani makrolaktonski prsten s karbonilnom grupom u C-9 položaju. Otkrio ga je McGuire 1952. godine [Antibiot. Chemother., 2 (1952) 281], pa se već više od 40 godina smatra sigurnim i djelotvornim antimikrobnim sredstvom u liječenju bolesti izazvanih gram-pozitivnim i nekim gram-negativnim mikroorganizmima. Međutim, u kiseloj sredini lako prelazi u anhidroeritromicin A, inaktivni C-6/C-12 metabolit spiroketalne strukture [P. Kurath i sur., Experientia 27 (1971) 362]. Poznato je, da se spirociklizacija aglikonskog prstena eritromicina A uspješno inhibira kemijskom transformacijom C-9 ketona, odnosno hidroksilnih skupina u C-6 i/ili C-12 položaju. Oksimiranjem C-9 ketona [S. Đokić i sur., Tetrahedron Lett. 1967: 1945], a zatim modifikacijom dobivenog 9(E)-oksima u 9-[O-(2-metoksietoksi)metiloksim]eritromicina A (ROKSITROMICIN) [G. S. Ambrieres, Fr. pat. 2,473,525 od 1981] ili 9(S)-eritromicilamina [R. S. Egan i sur., J. Org. Chem. 39 (1974) 2492], odnosno njegova kompleksnijeg oksazinskog derivata, 9-deokso-11-{imino-[2-(2-metoksietoksi)etiliden]oksi}-9,(S)-eritromicina A (DIRITROMICIN) [P. Lugar i sur., J. Crist. Mol. Struct. 9 (1979) 329], sintetizirani su novi polusintetski makrolidi, čija je osnovna karakteristika uz veći stabilitet u kiseloj sredini, bolja farmakokinetika i dug biološki poluživot u odnosu na matični antibiotik, eritomicin A. Treći put za modifikaciju C-9 ketona koristi Beckmannovo pregrađivanje 9(E)-oksima i redukciju dobivenog imino etera [G. Kobrehel i sur., US pat. 4,328,334 od 1982.] u 11-aza-

10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicin A) uz proširenje 14-članog ketolaktonskog u 15-člani azalaktonski prsten. Reduktivnim N-metiliranjem 9a-amino grupe po Eschweiler-Clarkovom postupku [G. Kobrehel i sur., BE pat. 892,397 od 1982.] ili preliminarnom zaštitom amino grupe prevođenjem u odgovarajuće N-okside, a zatim alkiliranjem i redukcijom [G. M. Bright i sur., U.S. pat., 4,474,768 od 1984.], sintetiziran je N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A, AZITROMICIN), prototip azalidnih antibiotika, kojeg uz širok antimikrobnii spektar, uključujući gram-negativne bakterije i intracelularne mikroorganizme, karakterizira specifičan mehanizam transporta do mjesta primjene, dug biološki poluživot te kratko vrijeme terapije. U EP 0 316 128 [G. M. Bright i sur.] opisani su novi 9a-alil i 9a-propargil derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, a u US pat. 4,492,688 od 1985. [G. M. Bright i sur.] sinteze i antibakterijska aktivnost odgovarajućih cikličkih etera. Nadalje opisani su sinteza i spektar djelovanja novih 9a, 11-cikličkih karbamata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-11-deoksi-9a-homoeritromicina A i njihovih O-metil derivata [G. Kobrehel i sur., *J. Antibiot.* 46 (1993) 1239-1245].

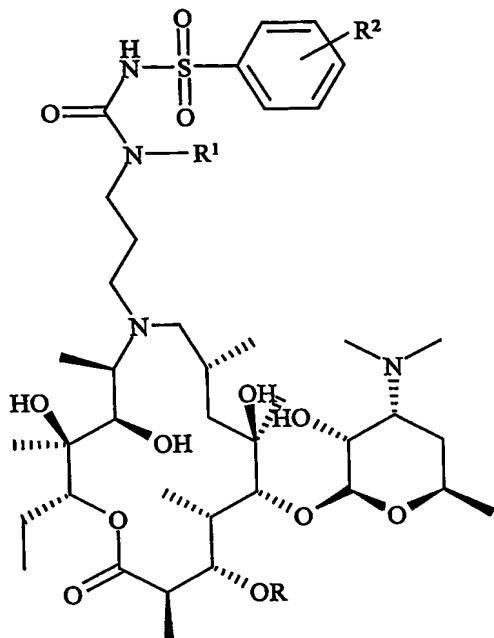
Reakcijom 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A s izocijanatima, odnosno izotiocianatima [N. Kujundžić i sur. Hr. pat. 931480 od 1993.] dobiveni su 9a-N-(N'-karbamoil) i 9a-N-(N'-tiokarbamoil) derivate 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A s određenom antibakterijskom aktivnošću.

Prema poznatom i utvrđenom stanju tehnike 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, odnosno 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, postupak za njihovo dobivanje, te metode priprave i upotrebe kao farmaceutskih preparata, nisu do danas opisani.

Ustanovljeno je, što predstavlja predmet ovog izuma, da se 9a-N-[N'-(benzensulfonilkarbamoil)- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonilkarbamoil)- $\gamma$ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A, novi polusintetski makrolidni antibiotici iz reda azalida i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim i organskim kiselinama mogu pripraviti reakcijom 9a-N-( $\gamma$ -aminopropil), odnosno 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)- $\gamma$ -aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s fenilsulfonilizocianatima, odnosno po potrebi reakcijom dobivenih 9a-N-[N'-(benzensulfonilkarbamoil)- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonilkarbamoil)- $\gamma$ -aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s organskim i anorganskim kiselinama.

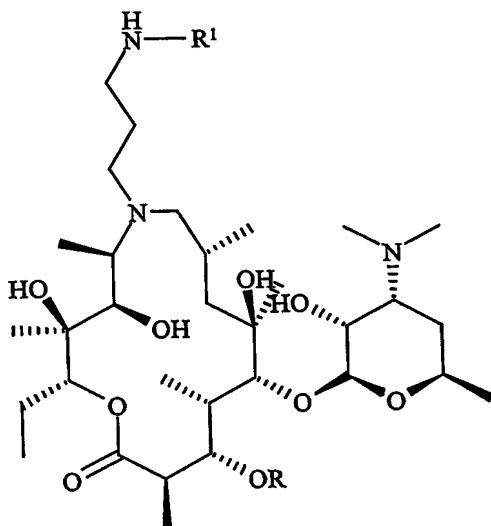
### Opis tehničkog problema

Nađeno je da se novi supstituirani 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritro- nolida A opće formule 1,



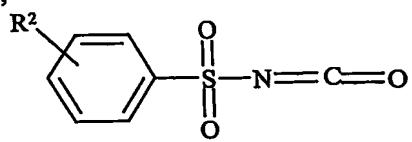
1

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H ili β-cijanoetilne grupe, a R<sup>2</sup> ima značenje H, F, Cl ili CH<sub>3</sub> skupine i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, mogu pripraviti reakcijom 9a-N-(γ-aminopropil) i 9a-N-[N'-(β-cijanoethyl)-γ-aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



2

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R<sup>1</sup> ima značenje H ili β-cijanoetilnog ostatka, s fenilsulfonilizocijanatima opće formule 3,



3

u kojoj R<sup>2</sup> ima značenje H, Cl, F i CH<sub>3</sub> skupine, u toluenu, ksilenu ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi od 0 ° do 110 °C, u vremenu potrebnom za potpunu konverziju spoja opće formule 2, preferirano od 5 min

do 5 sati. Nađeno je također da se za ovu svrhu potrebni spojevi opće formule 2, gdje R ima prije navedeno značenje, a R' ima značenje  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, mogu pripraviti reakcijom spojeva opće formule 2, gdje R ima prije navedeno značenje, a R' ima značenje H, s akrilonitrilom, pri temperaturi ključanja reakcijske smjese u vremenu potrebnom za potpunu konverziju prije navedenih spojeva opće formule 2, preferirano 2 do 8 sati.

**5** Farmaceutski prihvatljive adicione soli, koje su također predmet ovog izuma, dobivaju se reakcijom 9a-N-[N'-  
-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]  
-derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-  
-homoeritronolida A opće formule 2, s najmanje ekvimolarnom količinom odgovarajuće anorganske ili organske  
10 kiseline, kao što su klorovodična, jodovodična, sumporna, fosforna, octena, trifluorocetna, propionska, benzojeva,  
benzensulfonska, metansulfonska, benzilsulfonska, stearinska, palmitinska, jantarna, etiljantarna, laktobionska, oksalna,  
salicilna i slične kiseline, reakcijom u inertnom otapalu. Adicione se soli izoliraju otparavanjem otapala ili alternativno,  
filtracijom nakon spontanog taloženja, ili taloženjem dodatkom nepolarnog koootapala.

**15** 9a-N-[N'-(Benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -  
-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-  
-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1 i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili  
organskim kiselinama posjeduju *in vitro* aktivnost.

**20** Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK, mg/l), kao pokazatelj antimikrobne aktivnosti spojeva *in vitro*, određena je  
metodom dilucije na mikrotatarskim pločama, prema preporučenim protokolima National Committe for Clinical  
Laboratory Standards (NCCLS, M7-A2). Spojevi su testirani u rasponu koncentracija od 64 do 0,125 mg/l.

**25** Spojevi su testirani na grupi gram negativnih sojeva (*H. influenzae*, *E. coli*, *E. faecalis*, *M. catarrhalis*) i gram pozitivnih  
sojeva (*S. aureus*, *S.pyogenes*, *S. pneumoniae*).

Tako su na primjer minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) spojeva iz primjera 1 do 7 i 15 do 21 na osjetljive sojeve  
*Streptococcus pyogenes* iznosile 0,125 do 4,0 mg/l, na osjetljive sojeve *Streptococcus pneumoniae* 0,125 do 8,0 mg/l, a  
30 na osjetljive sojeve *Staphylococcus aureus* 1,0 do 16,0 mg/l. Minimalne inhibitorne koncentracije spojeva iz Primjera 1  
do 7 i 15 do 21 na sojeve *Moraxella catarrhalis* iznosile 0,25 do 16,0 mg/ml, na *Escherichia coli* 8,0 do 16,0 mg/ml i na  
*Enterococcus faecalis* 2,0 do 8,0 mg/ml. Dobiveni rezultati izraženi kao MIK u mg/l sugeriraju potencijalnu uporabu  
supstancija iz prije spomenutih primjera kao sredstva za sterilizaciju npr. soba i medicinskih instrumenata i kao  
antibakterijsko sredstvo npr. za zaštitu zidova i drvenine.

**35** Postupak priprave spojeva, koji su predmet ovog izuma, ilustriran je sljedećim primjerima, koji ni u čemu ne  
ograničavaju širinu izuma.

**Primjer 1**  
**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

**40** U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-homoeritromicina  
A, te se dokapa 0,26 g (1,3 mmol) p-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog  
miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-  
-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se  
45 kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 7 : 3.  
MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 989.

**Primjer 2**  
**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

**50** U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-homoeritromicina  
A, te se dokapa oko 0,28 g (1,3 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon  
jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija  
čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A  
55 provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 1 : 1.  
MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 1009.

**Primjer 3**  
**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,01 g (1,28 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,23 g (1,41 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benzensulfonil]karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 1 : 1.  
 MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 975.

**Primjer 4****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,0 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,26 g (1,3 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 1 : 1.  
 MS (EI<sup>+</sup>) m/z = 989.

**Primjer 5****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,0 g (1,26 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,28 g (1,3 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 7 : 3.  
 MS (EI<sup>+</sup>) m/z = 1009.

**Primjer 6****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,46 g (1,84 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,40 g (2,0 mmol) 4-fluorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 7 : 3.  
 MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 993.

**Primjer 7****5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 10 ml vode suspendira se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 1,3 ml 6 M solne kiseline. Nakon 24 sata miješanja pri sobnoj temperaturi reakcijskoj smjesi se doda 5 ml metilen-klorida i s 5 M NaOH pH vrijednost podesi se na 9,5. Voden i sloj ekstrahira se triput s 4 ml metilen-klorida, a zatim se metilenkloridski slojevi spoje i izmućkaju prvo s 10 ml zasićene otopine natrij-hidrogenkarbonata, a zatim s 10 ml zasićene otopine natrij-klorida. Metilen-kloridska otopina osuši se natrij-sulfatom, a zatim pod sniženim tlakom upari do suha. Dobije se 0,65 g 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A.  
 MS (ES<sup>+</sup>) m/z (%) : 635.

**Primjer 8****5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa oko 0,34 g (1,73 mmol) p-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.  
 MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 831.

**Primjer 9**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (EI<sup>+</sup>) m/z = 851.

**Primjer 10**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,35 g (1,73 mmol) 4-fluorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (EI<sup>+</sup>) m/z (%): 835.

**Primjer 11**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,30 g (1,65 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 817.

**Primjer 12**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,33 g (1,65 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (EI<sup>+</sup>) m/z = 831.

**Primjer 13**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

Analogno postupku opisanom u Primjeru 1 u 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-( $\gamma$ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,36 g (1,65 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A dobije se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z (%): 851.

**Primjer 14****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml metanola otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se doda 0,1 ml (1,80 mmol) akrilonitrila. Nakon desetosatnog miješanja reakcijske smjese pri temperaturi ključanja otapalo se upari do suha pod sniženim tlakom. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 788.

10

**Primjer 15****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,25 g (1,25 mmol) p-toluen-sulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 1042.

20

**Primjer 16****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te dokapa toluenska suspenzija 0,25 g (1,25 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 1042.

25

**Primjer 17****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,27 g (1,25 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 1051.

45

**Primjer 18****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te dokapa toluenska suspenzija 0,27 g (1,25 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 1051.

55

**Primjer 19****9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te dokapa toluenska suspenzija 0,23 g (1,25 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 °

◦ do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

5 MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 1028.

#### Primjer 20

**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

10 U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,25 g (1,25 mmol) 4-florbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

15 MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 1014.

#### Primjer 21

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

20 U 20,0 ml metanola otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda 0,08 ml (1,57 mmol) akrilonitrila. Nakon desetosatnog miješanja reakcijske smjese pri temperaturi ključanja otapalo je upareno do suha pod sniženim tlakom. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

25 MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 688.

#### Primjer 22

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

30 U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,46 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa oko 0,31 ml (1,55 mmol) p-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

35 MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 883.

#### Primjer 23

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

40 U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

45 MS (EI<sup>+</sup>) m/z = 889.

#### Primjer 24

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

50 U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-(γ-aminopropil)-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (EI<sup>+</sup>) m/z = 889.

**Primjer 25**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,46 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A, te se dokapa oko 0,31 ml (1,55 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z = 884.

15

**Primjer 26**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)-karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-(γ-aminopropil)-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

25

MS (EI<sup>+</sup>) m/z = 870.

20

**Primjer 27**

**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-fluorbenzensulfonil)-karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

30

U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-(γ-aminopropil)-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 4-fluorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

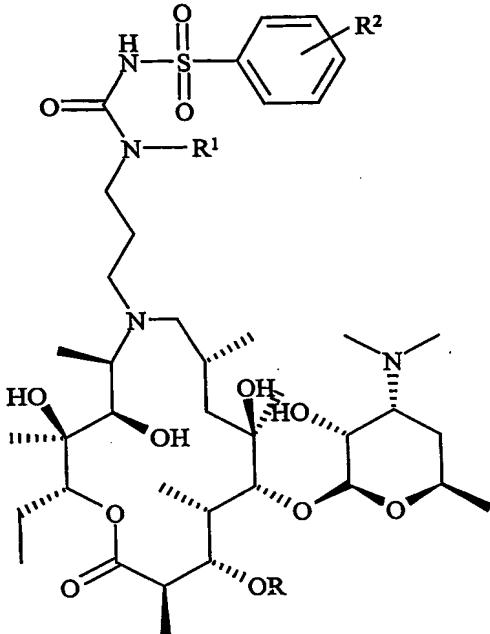
35

MS (EI<sup>+</sup>) m/z (%) = 888.

40

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Supstituirani 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] i 9a-N-[N'-( $\beta$ -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)-karbamoil- $\gamma$ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-homoeritronolida A opće formule 1,



1

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H ili  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje H, F, Cl ili CH<sub>3</sub> grupe i na njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama.

10 2. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, a R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> imaju značenje H.

3. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H, a R<sup>2</sup> ima značenje p-Cl grupe.

4. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H, a R<sup>2</sup> ima značenje o-Cl grupe.

15 5. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H, a R<sup>2</sup> ima značenje p-F grupe.

6. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H, a R<sup>2</sup> ima značenje p-CH<sub>3</sub> grupe.

20 7. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje H, a R<sup>2</sup> ima značenje o-CH<sub>3</sub> grupe.

8. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R, R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> imaju značenje H.

9. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R<sup>1</sup> imaju značenje H, u R<sup>2</sup> ima značenje p-Cl grupe.

25 10. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R<sup>1</sup> imaju značenje H, u R<sup>2</sup> ima značenje o-Cl grupe.

11. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R<sup>1</sup> imaju značenje H, u R<sup>2</sup> ima značenje p-F grupe.

12. Supstancije prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R<sup>1</sup> imaju značenje H, u R<sup>2</sup> ima značenje p-CH<sub>3</sub> grupe.

30 13. Supstancije prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R<sup>1</sup> imaju značenje H, u R<sup>2</sup> ima značenje o-CH<sub>3</sub> grupe.

14. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje H.

15. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje p-Cl grupe.

35 16. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje o-Cl grupe.

17. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje p-F grupe.

18. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R<sup>1</sup> ima značenje  $\beta$ -cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje p-CH<sub>3</sub> grupe.

40 19. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R<sup>1</sup> ima značenje cijanoetilnog ostatka, a R<sup>2</sup> ima značenje o-CH<sub>3</sub> grupe.

20. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R<sup>2</sup> imaju značenje H, a R<sup>1</sup> ima značenje β-cijanoetilnog oстатка.

21. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R<sup>1</sup> ima značenje β-cijanoetilnog oстатка, a R<sup>2</sup> ima značenje p-Cl grupe.

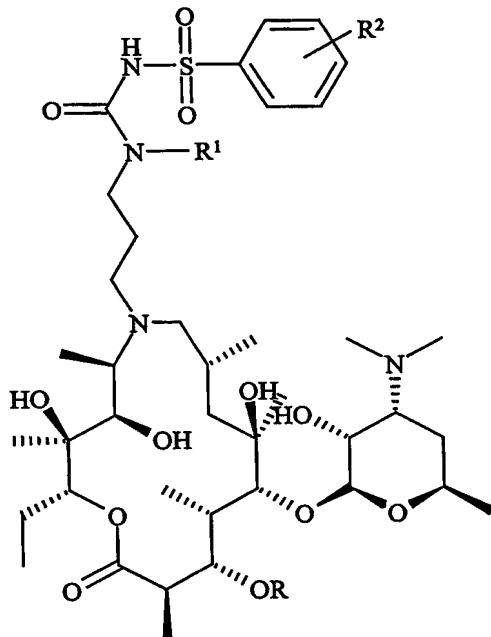
5 22. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R<sup>1</sup> ima značenje β-cijanoetilnog oстатка, a R<sup>2</sup> ima značenje o-Cl grupe.

23. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R<sup>1</sup> ima značenje β-cijanoetilnog oстатка, a R<sup>2</sup> ima značenje p-F grupe.

10 24. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R<sup>1</sup> ima značenje β-cijanoetilnog oстатка, a R<sup>2</sup> ima značenje p-CH<sub>3</sub> grupe.

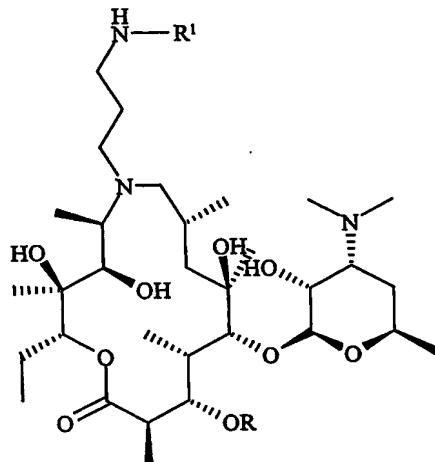
25. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R<sup>1</sup> ima značenje β-cijanoetilnog oстатка, a R<sup>2</sup> ima značenje o-CH<sub>3</sub> grupe.

15 26. Postupak za pripravu 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-homoeritronolida A opće formule 1,



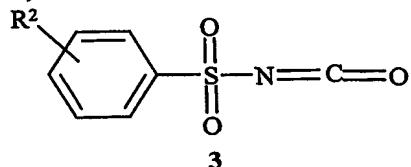
1

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog oстатка, R<sup>1</sup> ima značenje H ili β-cijanoetilnog oстатка, a R<sup>2</sup> ima značenje H, F, Cl i CH<sub>3</sub>, naznačen time da se 9a-N-(γ-aminopropil), odnosno 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, odnosno 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



2

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R<sup>1</sup> ima značenje H ili β-cijanoetilnog ostatka, podvrgnu reakciji s fenilsulfonilizocijanatima opće formule 3,



gdje R<sup>2</sup> ima značenje H, F, Cl i CH<sub>3</sub> u toluenu, ksilenu ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi 0° - 110°C, a zatim po potrebi reakciji s anorganskim ili organskim kiselinama.

- 27. Farmaceutska kompozicija, naznačena time da uključuje farmaceutski prihvatljiv nosač i antibakterijsku efektivnu količinu supstancija naznačenih prema patentnom zahtjevu 1.
- 28. Supstanciju prema bilo kojem od zahtjeva 1-25 naznačene time, koriste se kao sredstvo za sterilizaciju soba i medicinskih instrumenata i kao antibakterijsko sredstvo za zaštitu zidova i drvenine.

10